

POWERED BY Dialog

7-Aminothiazolyl -2-hydroxyimino-acetyl amino cephalosporin(s) - antibiotics active against Gram-negative and -positive bacteria
Patent Assignee: ROUSSEL-UCLAF
Inventors: HEYMES R; PRONINE D

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
FR 2532313	A	19840302	FR 8214575	A	19820825	198414	B

Priority Applications (Number Kind Date): FR 8214575 A (19820825); FR 803479 A (19800218)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
FR 2532313	A		43		

Abstract:

FR 2532313 A

This patent of addition gives further examples of cpds. covered by formula (I) of the parent cpds. 46 cpds. are specifically claimed. The cpds. may be represented by formula (Ia).

In the formula (a) R1 is methylthio; R is H and A is pherylacetoxymethyl, 1-(2-propenyloxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(2-methoxy-ethoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(methoxy-methyl-carbonyloxy)ethyl, 1-(2-thienylmethoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(methylthio-carbonyloxy)ethyl, 1-(2-trimethylsilyl -ethoxy-carbonyloxy)ethyl, N-methyl-phthalimide, 1-(cyclopropyl-carbonyloxy)ethyl or 2-(2-ethoxy-ethoxy)ethyl. (b) R1 is methoxy; R is H and A is e.g. 1-(methoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(2-methoxy-ethoxy -carbonyloxy)ethyl, 1-(2-cyano-ethoxy -carbonyloxy)ethyl, 1-(2-(2-methoxy-ethoxy) -ethoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(2-trifluoroethoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(1,3-benzodioxol-6 -yl)-methoxy-carbonyloxy)ethyl, 1-(benzoyloxy)ethyl, 1-(2-hydroxy -ethylthio-carbonyloxy)ethyl or 1-(propoxycarbonyloxy)ethyl; (c) R1 is methylthio, R is benzoyl and A is H; (d) R1 is methoxy, R is 1-oxo-hexadecyl or cyclododecyloxycarbonyl and A is H and (e) R1 is methoxy, R is methyl and A is 1-(acetyloxy)ethyl.

(I) are active against gram-positive bacteria (such as staphylococci, streptococci and esp. penicillin resistant staphylococci) and gram negative bacteria (esp. coliform bacteria, klebsiella, salmonella and proteus.

0/0

Derwent World Patents Index

.../present?STYLE=1360084482&PRESENT=DB=351,AN=3938361,FM=19,SEARCH=MD.G2/5/2002

© 2002 Derwent Information Ltd. All rights reserved.
Dialog® File Number 351 Accession Number 3938361

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 532 313**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **82 14575**

⑤1 Int Cl⁹ : C 07 D 417/12; A 61 K 31/545.

⑫

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION À UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 25 août 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 9 du 2 mars 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet n° 80 03479 pris le 18
février 1980.

⑦1 Demandeur(s) : *ROUSSEL-UCLAF, société anonyme ré-
gie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés
commerciales. — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : René Heymes et Didier Pronine.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : André Bourgouin.

⑤4 Nouvelles oximes dérivées de l'acide 3-alkyloxy ou 3-alkylthio-méthyl 7-aminothiazolyl acétamido céphalospora-
nique, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

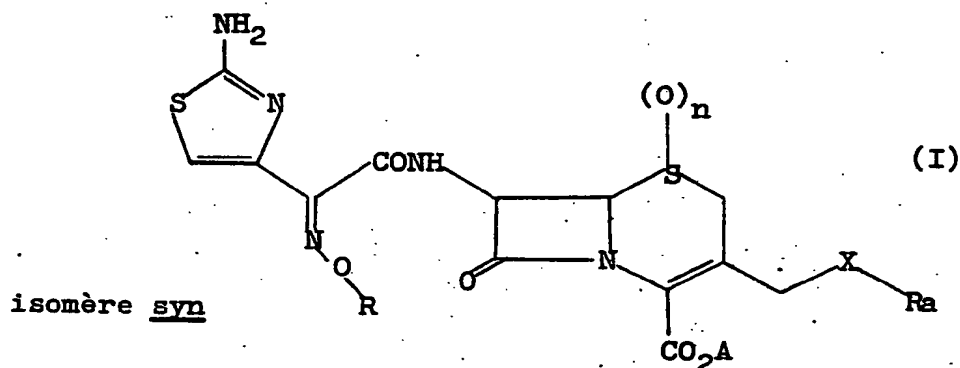
⑤7 La présente demande de premier certificat d'addition a
pour objet d'illustrer par de nouveaux exemples la formule
générale I du brevet principal.

Elle a par exemple pour objet le 7-//2-(2-aminothiazol 4-yl)
2-hydroxyimino acétyl/amino/3-méthylthiométhyl 8-oxo-5-thia
1-azabicyclo/4,2,0/oct-2-en 2-carboxylate de phénylacétoxy-
méthyle (isomère syn).

FR 2 532 313 - A2

Dans sa demande de brevet principal déposée le 18 Février 1980 sous le n° 80 03479 et publiée sous le n° 2 476 087, la société demanderesse a décrit et revendiqué de nouvelles oximes dérivées de l'acide 3-alkyloxy ou 3-alkyl-5 thiométhyl 7-amino thiazolyl acétamido céphalosporanique, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

Cette demande principale a pour objet les produits de formule générale (I) :



- 10 dans laquelle R représente,
soit un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, -
soit R représente un radical acyle, chacun de ces radicaux
 15 étant éventuellement substitué,
 A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium, ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester facilement clivable,
 20 Ra représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone ou un radical aralkyle éventuellement substitué,
 n représente un entier de 0 à 2,
 X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène,
 25 ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Comme indiqué ci-dessus, la demande principale décrit des procédés de préparation des produits de formule général I.

- 30 La présente demande de premier certificat d'addition a pour but d'illustrer par de nouveaux exemples la formule générale I du brevet principal.

Elle concerne les produits dont les noms suivent :

- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
2-en 2-carboxylate de phényl acétoxyméthyle (isomère syn),
- 5 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
2-en 2-carboxylate de 1-//-(2-propényl) oxy/ carbonyloxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
10 3-(méthylthio)méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
2-en 2-carboxylate de 1// 2-(méthoxy éthoxy) carbonyl /oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 15 2-en 2-carboxylate de 1/(2-méthoxy 1-oxo) éthyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 20 2-en 2-carboxylate de 1/(2-thiényl méthoxy) carbonyl oxy/ éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 25- 2-en 2-carboxylate de 1/(méthylthio) carbonyloxy / éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 30 2-en 2-carboxylate de 1/ 2-(triméthylsilyl) éthyloxy carbonyl
oxy/ éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 2-en 2-carboxylate de N-méthylphtalimide (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 2-en 2-carboxylate de 1-(cyclopropyl carbonyloxy) éthyle
- 35 (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct

- 2-en 2-carboxylate de 2-/2-(éthyloxy) éthyloxy/ éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 5 2-carboxylate de 1/(méthoxy carbonyl) oxy/ éthyle (isomère
syn),
 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1/(2-méthoxy éthoxy) carbonyl/oxy/ éthyle
10 (isomère syn),
 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1//2-cyano éthyloxy carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
 - 15- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1-//2-(2-méthoxy) éthoxy/ éthoxy / carbonyl/
oxy/éthyle (isomère syn),
 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
20 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1-//(2-trifluoroéthoxy) carbonyl/ oxy/ éthyle
(isomère syn),
 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 25 2-carboxylate de 1-///(1,3-benzodioxol-6yl)méthoxy/carbonyl/
oxy/ éthyle (isomère syn),
 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1-(phényl carbonyloxy) éthyle (isomère syn),
 - 30- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1-// (2-hydroxy éthylthio) carbonyl/ oxy/
éthyle (isomère syn),
 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
35 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 2-carboxylate de 1/(propoxy) carbonyl/ oxy/éthyle (isomère
syn),
 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
 - 40 2-carboxylate de 1-///(éthoxycarbonyl) méthoxy/carbonyl/oxy/
éthyl (isomère syn),

- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(2-chloroéthyl) oxy/éthoxy/carbonyl/
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 5 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(chlorométhyl carbonyloxy) éthyle (isomère
syn),
- 1e 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
10 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(méthylcarbonyloxy) butyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//6-0/1,2,3,4-bis-0-(1-méthyl éthylidène)
- 15 α-D-galacto pyranosyl/carbonyl/oxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(hydroxy) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 20 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(acétylamino) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(éthoxy) éthoxy/carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
- 30 2-carboxylate de 1-//(2-méthylthio)éthoxy carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///((éthoxy carbonyl) méthylthio/carbonyl/
35 oxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(1-méthyl) thyl carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 40 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/

- 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(phényl méthyl) 4-furanylméthoxy/
carbonyl/oxy/ éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
5 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(2-thiocyanato) éthyloxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
10 2-carboxylate de 1-///(1-méthyl) éthyloxy/carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(cyclopentyl) méthoxy carbonyl/oxy/éthyle
15 (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(butyloxy) carbonyl/oxy/éthyle (isomère
syn),
- 20- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(N-méthoxy) méthyl amino/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(2-méthylsulfonyl) éthyloxy carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
~~3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en~~
30 2-carboxylate de 1,3-dihydro 3-oxo isobenzofuran-1-yl (isomère
syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(formyloxy) éthoxy/carbonyl/oxy/
35 éthyle (isomère syn),
- 1'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2- (benzoyloxy)imino
acétyl/amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza
bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/
40 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/(1-oxo 'thyl)oxy/éthyle (isomère syn),

- l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(1-oxo hénadécyloxy) imino/acétyl/amino/3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-///(cyclo dodécyloxy) carbonyl/oxy/imino/acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 5 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle
- 10 (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/1,3-bis (acétyloxy)/propyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de (1-méthyl 1-méthylcarbonyloxy) éthyle
- 15 (isomère syn).

Ces produits peuvent être préparés selon les procédés décrits dans le brevet principal.

- 20 Des exemples de préparation figurent ci-après dans la partie expérimentale.

Comme les produits de la demande principale, les produits de la présente addition possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (+) telles que les staphylocoques, les streptocoques et, notamment, sur les staphylocoques pénicillino-résistants. Leur efficacité sur les bactéries gram (-), notamment, sur les bactéries coliformes, les klebsiella, les salmonella et les proteus est particulièrement remarquable.

- 30 Ces propriétés rendent aptes lesdits produits à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, bronchopneumonies, suppurations pulmonaires.

- 35 Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des

bactéries à gram (-).

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment des médicaments antibiotiques, les produits répondant à la formule (I) du brevet principal tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

10 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, intramusculaire ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

En particulier les produits répondant à la formule (I) du brevet principal dans lesquels la fonction carboxylique 15 en position 4 est protégée par un ester clivable tel que l'ester de 1/(méthoxy carbonyl)oxy/éthyle ou 1-///(1-méthyl)éthyl oxy/ carbonyl/oxy/éthyle, peuvent être administrés par voie orale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine 20 humaine comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement 25 employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants 30 ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène, elles peuvent également se présenter sous des formes appropriées 35 à l'administration orale.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g et 4 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le

produit décrit à l'exemple 10 ou 32 ou encore comprise entre 0,500 g et 1 g trois fois par jour, par voie intramusculaire.

Les produits répondant à la formule (I) du brevet principal peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

EXEMPLE 1 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/-3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de phényl acétoxy méthyle (isomère syn).

10 Stade A : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino acétyl/amino/-3-(méthyl thio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2- en 2-carboxylate de phényl acétoxy méthyle (isomère syn).

15 On mélange pendant 15 minutes à température ambiante 3,72 g d'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl-1-méthoxy) éthoxy imino acétyl/amino/-3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia- 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn) et 0,43 g de carbonate de potassium dans 18 cm³ de diméthyl forma-
20 mide. On refroidit à + 5° C et ajoute lentement 20 cm³ de suspension de phénylacétate d'iodométhyle préparée extemporanément. On agite 30 minutes à +5°/+10° C, ajoute de nouveau 0,215 g de carbonate de potassium puis après 9 minutes d'agitation le r ste du réactif iodé. On agite 15 minutes et laisse revenir lentement
25 à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, agite, ajoute une solution aqueuse de chlorure de sodium, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite

30 On reprend le résidu à l'éther éthylique, essore et obtient 4,6 g de produit attendu, utilisé tel que pour le stade suivant.

Stade B : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/-3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de phényl acétoxy méthyle (isomère syn)

35 On chauffe à 50°/55° C pendant 25 minutes le produit obtenu au stade A dans 23 cm³ d'une solution aqueuse d'acide formique à 66 %, concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu avec 200 cm³ d'un mélange eau-acétate d'éthyle (1-1), ajoute
40 12,5 cm³ d'une solution aqueuse (M) de bicarbonat de sodium

décante, extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, sèche la phase organique, et concentre à sec sous pression réduite.

On reprend le résidu à l'éther éthylique, essore, sèche 2,14 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice

5 (éluant : chlorure de méthylène-méthanol, 93-7) et recristallise dans l'éther isopropylique.

On obtient 0,67 g de produit attendu.

Spectre de RMN : (CDCl₃) ppm

7,07 H en 5 du thiazole
10 2,05 SCH₃
5,08 - 5,17 H en 6
5,97 H en 7

EXEMPLE 2 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino/acétyl-
amino/ 3-/(méthyl thio) méthyl/ 8-oxo 5-thia 1-aza
15 bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1-//(2-
propényl) oxy/ carbonyloxy/éthyle (isomère syn)

Stade A : 7-//2-(2-tritylamino) thiazol-4-yl 2- (1-méthyl
1-méthoxy) éthoxy imino/ acétylamino/ 3-/(méthyl
thio) méthyl/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/
20 oct-2-en 2-carboxylate de 1-//(2-propényl) oxy/
carbonyloxy/ éthyle (isomère syn).

Sous atmosphère inerte, on mélange 200 mg de carbonate de potassium dans 10 cm³ de diméthyl formamide, agite pendant 1 h. à température ambiante et ajoute 1,05 g d'acide 3-/(méthylthio)

25 méthyl 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl-1-méthoxy)
éthoxy imino/ acétyl amino/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/
oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn). A la solution obtenue, on
ajoute la suspension de carbonate de 1-iodométhyl et d'allyle
préparée extemporanément. On agite 30 minutes à température

30 ambiante, verse dans un mélange contenant 300 cm³ d'eau glacée
et 100 cm³ d'acétate d'éthyle additionné de 3 cm³ d'acide chlorhydrique N, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec
une solution saturée de chlorure de sodium, puis avec une solution
0,5 M de thiosulfate de sodium, puis de nouveau avec la solution
35 de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression
réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétat
d'éthyle-éthanol-eau 7-2-1) et le précipite à l'éther isopropylique. On obtient 1,19 g de produit attendu. F = 200 - 210° C.

2532313

Stade B : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino/
acétylamino/ 3-/(méthyl thio) méthyl/ 8-oxo
5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxy-
late de 1-//(2-propényl) oxy/ carbonyloxy/
éthyle (isomère syn).

5

On dissout 920 mg de produit obtenu au stade A dans 11 cm³ de méthanol, ajoute 1,3 cm³ d'acide chlorhydrique N et agite 18 heures à température ambiante ; on concentre de moitié sous pression réduite sans chauffage, verse dans l'eau glacée,

10 neutralise à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu à l'éther isopropylique, essore, sèche et obtient 437 mg de produit attendu.

15 F = 120° C - 130° C $\alpha_D = -18^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5 % CHCl₃).

En opérant comme à l'exemple 1 ou 2 à partir de l'acide 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 3-méthyl thio méthyl 2-//(1-méthyl-1-méthoxy) éthoxy imino/ acétyl/amino/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn) et du

20 dérivé halogéné approprié, on a préparé les esters de l'acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 3-méthylthio méthyl 2-(hydroxyimino) acétyl/amino/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique et de :

Exemples		Agent de déprotection	Caractéristiques
3	1-// 2-(méthoxy éthoxy) carbonyl/oxy/éthyle	acide formique à 90 %	F = 125°C, Analyse : $C_{20}H_{25}O_9N_5S_3$ = 575,64 Calculé C% 41,7 H% 4,4 N% 12,2 S% 16,7 Trouvé 41,5 4,3 11,9 16,4
4	1-// (2-méthoxy-1-oxo) éthyl/oxy/éthyle	acide formique à 66 %	Analyse : $C_{19}H_{23}O_8N_5S_3$ = 545,615 Calculé : C% 41,83 H% 4,25 N% 12,83 S% 17,63 Trouvé : 42,0 4,2 12,8 17,3
5	1-/(2-thiényl méthoxy) carbonyl oxy/éthyle	HCl	F = 130°-140° C (décomposition) α_D = +17,5° ± 2° (c = 0,5 % $CHCl_3$)
6	1-/(méthyl thio) carbonyl oxy/éthyle	HCl	F = 135°-140° C (décomposition) α_D = -16° ± 1° (c = 1 % $CHCl_3$)
7	1-2-(triméthylsilyl) éthyloxy carbonyloxy/éthyle	HCl	F = 125°-130° C α_D = -16,5° ± 1° (c = 1 % $CHCl_3$)
8	N-méthyl phthalimide	HCl	F = 195°-200°C, Analyse $C_{23}H_{20}N_2O_5S_3$ = 588,643 Calculé C% 46,93 H% 3,42 N% 14,27 S% 16,34 Trouvé 46,8 3,4 14,1 15,7
9	1-(cyclopropyl carbonyl oxy) éthyle	HCl	F = 130°-140° C (décomposition) α_D = +8° ± 1° (c = 1 % $CHCl_3$)

- En opérant comme à l'exemple 1 ou 2 à partir de l'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 3-méthoxy méthyl 2-//-(1-méthyl-1-méthoxy) éthoxy imino /acétyl amino/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn) et du
- 5 dérivé halogéné approprié, on a préparé les esters de l'acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 3-méthoxy méthyl 2-hydroxyimino/ acétyl/ amino 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique et de :

Exemples	Agent de déprotection	Caractéristiques
10	1-/(méthoxy carbonyl) oxy/éthyle	<p>F = 166°C, Analyse : $C_{18}H_{21}O_9N_5S_2$ = 512,52</p> <p>Calculé : C% 41,9 H% 4,1 N% 13,6 S% 12,4</p> <p>Trouvé : 42,2 4,1 13,4 12,3</p>
11	1-/(2-méthoxy éthoxy) carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 124°C, Analyse : $C_{20}H_{25}O_{10}N_5S_2$ = 559,58</p> <p>Calculé : C% 42,9 H% 4,5 N% 12,5 S% 11,5</p> <p>Trouvé : 43,2 4,5 12,5 11,5</p>
12	1-/(2-cyano éthyl)oxy carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 130° - 140° C</p> <p>$\alpha_D = + 27,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,8 % $CHCl_3$)</p>
13	1-/(2-méthoxy) éthoxy/éthoxy carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 120° C (décomposition)</p> <p>Analyse : $C_{22}H_{29}O_{11}N_5S_2$ = 603,63</p> <p>Calculé : C% 43,8 H% 4,8 N% 11,6 S% 10,6</p> <p>Trouvé : 43,7 4,8 11,4 10,4</p>
14	1-/(2-trifluoroéthoxy) carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 120° C (décomposition)</p> <p>Analyse : $C_{19}H_{20}O_9N_5S_2F_3$ = 583,52</p> <p>Calculé : C% 39,1 H% 3,5 N% 12,0 S% 11,0 F% 9,8</p> <p>Trouvé : 39,8 3,6 12,1 11,1 9,1</p>
15	1-/(1,3-benzodioxol-6-yl)méthoxy/carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 120° C (décomposition)</p> <p>Analyse : $C_{25}H_{25}O_{11}N_5S_2$ = 635,63</p> <p>Calculé : C% 47,2 H% 4,0 N% 11,0 S% 10,1</p> <p>Trouvé : 48,0 4,1 10,8 9,9</p>
16	1-(phényl carbonyl oxy) éthyle	<p>F = 140° C</p> <p>Analyse : $C_{23}H_{23}O_8S_2$ = 561,59</p> <p>Calculé : C% 49,19 H% 4,12 N% 12,47 S% 11,41</p> <p>Trouvé : 49,5 4,3 12,0 10,5</p>

2532313

Exemples	Agent de déprotection	Caractéristiques
17	1-///-2-hydroxy éthyl thio/carbonyl/oxy/éthyle	<p>Spectre RMN : ppm (DMSO) 6,62 = H5 du thiazole - 5,8 = H7 4,11 = CH₂O - 3,18 = OCH₃ 1,48 - 1,53 = CH₃-CH-</p>
18	1-/// (propoxy)carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 125° C, Analyse : C₂₀H₂₅O₉N₅S₂ = 543,58 Calculé : C% 44,2 H% 4,6 N% 12,9 S% 11,8 Trouvé : 44,0 4,6 12,7 11,8</p>
19	1-///(éthoxy carbonyl) méthoxy/carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 120° C, Spectre de RMN : ppm (CDCl₃) 6,98 = H5 du thiazole - 4,34 = CH₂O 5,89 = H7 - 3,31 = OCH₃ 4,65 = CO₂CH₂CO - 1,59 à 1,64 = CH₃-CH<</p>
20	1-///2/(2-chloroéthyl) oxy/éthyl/oxy/carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 110° C, Analyse : C₂₁H₂₆O₁₀N₅S₂Cl = 608,05 Calculé C% 41,5 H% 4,3 N% 11,5 S% 10,6 Cl% 5,8 Trouvé 41,5 4,3 11,6 10,3 5,8</p>
21	1-(chlorométhyl carbonyl) oxy) éthyle	<p>F = 120°-130° C, Spectre de RMN : ppm (CDCl₃) 6,95 = H5 thiazole - 4,1 = CO₂-CH₂ 5,94 = H7 - 3,32 = OCH₃ 4,33 = CH₂O</p>
22	1-(méthylcarbonyl)oxy) butyle	<p>F = 120 - 130° C (décomposition) α_D = + 29° ± 1° (c = 1 % CHCl₃)</p>
23	1-//6-O-/1,2-3,4-bis-O-(1-méthyl éthylidène) α-D-galacto pyranosyl/ carbonyl/oxy/éthyle	<p>F = 140° C, Spectre de RMN = ppm (CDCl₃) 6,94 = H5 thiazole - 3,54 = CH₂S 5,88 = H7 - 3,31 = OCH₃ 4,32 = CH₂-O-CH₃ - 1,25 à 1,6 = CH₃-C''-et CH₃-CH<</p>

Exemples	Agent de déprotection	Caractéristiques
24	acide formique à 66 %	<p>Spectre de RMN (DMSO) ppm 6,64 = H5 thiazole - 4,07 = CH₂-O-CH₃ 5,83 = H7 - 3,2 = OCH₃ 3,55 = CH₂S et CH₂OH - 1,48-1,54 = CH₃-CH<</p>
25	HCl	<p>F = 110° C (décomposition) Spectre de RMN (DMSO) ppm 6,95 = H5 thiazole - 3,25 = OCH₃ 4,16 = CO₂-CH₂ - 1,48-1,58 = CH₃-CH< 4,23 = CH₂-O-CH₃</p>
26	HCl	<p>F = 95° C, Analyse : C₂₁H₂₇O₁₀N₅S₂ = 573,60 Calculé : C% 44,0 H% 4,7 N% 12,2 S% 11,2 Trouvé : 44,0 4,7 12,2 11,0</p>
27	HCl	<p>F = 120° C (décomposition) Spectre de RMN (DMSO) ppm 6,69 = H5 thiazole - 3,24 = CH₂-O-CH₃ 5,85 = H7 - 1,52-1,58 = CH₃-CH<</p>
28	acide formique à 66 %	<p>Analyse : C₂₁H₂₅O₁₀N₅S₃ = 603,652 Calculé : C% 41,78 H% 4,17 N% 11,6 S% 15,94 Trouvé : 42,0 4,2 11,6 16,0</p>
29	HCl	<p>F = 130° C α_D = + 69° ± 2° (c = 1 % CHCl₃)</p>
30	HCl	<p>F = 105° C ; Spectre de RMN (CDCl₃) ppm 7,02 = H5 thiazole - 5,88 = H7 7,22 = phényl - 3,9 = CH₂φ 7,27 et 6,05 = furyl- 3,56 = CH₂S 6,94 = CH-CH₃ - 3,31-3,32 = OCH₃ 1,54-1,61 = CH₃-CH</p>

Exemples	Agent de déprotection	Caractéristiques
31 1-///((2-thiocyanato)éthoxy/carbonyl/oxy/éthyle	HCl	F = 120° - 130° C (décomposition) Spectre de RMN (DMSO) ppm 6,64 = H5 thiazole - 4,33 les CH ₂ -O 5,83 = H7 - 3,18 = CH ₃ -O- 6,83 = CH ₃ -CH- - 1,48-1,54 = CH ₃ -CH<
32 1-///((1-méthyl)éthoxy/carbonyl oxy/éthyle (RS)	HCl	F = 130° - 132° C $\alpha_D = + 17,5 \pm 1^\circ$ (c = 1 % CHCl ₃)
33 1-///((cyclopentyl) méthoxy carbonyl/oxy/éthyle	acide formique à 66 %	Analyse : C ₂₃ H ₂₉ O ₉ N ₅ S ₂ = 583,643 Calculé : C% 47,33 H% 5,01 N% 12,00 S% 10,99 Trouvé : 47,3 5,1 12,0 11,0
34 1-///((butyloxy) carbonyl/oxy/éthyle.	acide formique à 66 %	Analyse : C ₂₁ H ₂₇ O ₉ N ₅ S ₂ = 557,605 Calculé : C% 45,23 H% 4,88 N% 12,56 S% 11,50 Trouvé : 45,5 5,0 12,5 11,3
35 1-///((N-méthoxy) méthyl amino carbonyl/oxy/éthyle	HCl	F = 150° C Analyse : C ₁₉ H ₂₄ O ₆ N ₂ S ₂ = 544,56 Calculé : C% 41,80 H% 4,44 N% 15,43 S% 11,77 Trouvé : 42,0 4,4 15,3 11,7
36 1-///((2-méthyl sulfonyl)éthoxy carbonyl/oxy/éthyle	HCl	F vers 150° C (décomposition) $\alpha_D = + 25^\circ \pm 1^\circ, 5$ (c = 1 % CHCl ₃)
37 1-3-dihydro 3-oxo-isobenzofuran-1-yl	acide formique à 67 %	$\alpha_D = + 28^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1 % DMSO)

EXEMPLE 38 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxy imino/
acétyl/amino-3-méthoxy méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza
bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1-///2-
(formyloxy) éthoxy/carbonyl/oxy/éthyle.

- 5 On agite pendant deux heures à 20° C, 174 mg du produit préparé à l'exemple 24 dans 2 cm³ d'acide formique à 98 %, concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 2 cm³ d'acide formique à 98 %, agite deux heures et demie à 45° C et concentre à sec. On reprend le résidu dans 10 cm³
- 10 d'acétate d'éthyle additionné de 10 cm³ de solution aqueuse molaire de bicarbonate de sodium. On filtre l'insoluble, sépare par décantation la phase organique, la lave à l'eau, la sèche et concentre à sec sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant à l'acétate d'éthyle
- 15 et obtient 48 mg de produit attendu.

Spectre de RMN (DMSO) ppm

6,63: H₅ du thiazole

5,83 : H₇

5,16 : H₆

- 20 4,33 : CO₂-(CH₂)₂-CO₂

4,11 : CH₂O

3,2 : OCH₃

1,48 - 1,54 : CH₃-CH<

- 25 EXEMPLE 39 : Acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(benzoyloxy)
imino/acétyl/amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo
5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique.
- Stade A : Acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(benzo-
yloxy)imino/acétyl/amino/ 3-(méthyl thio) méthyl
8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-
carboxylique.
- 30

- On mélange 2,32 g de sel de triéthylamine de l'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1,1-diméthyl éthoxy) carbonyl méthoxy imino/acétyl/amino/3-(méthyl thio méthyl) ceph-3-ème 4-carboxylique (isomère syn) décrit dans la demande européenne
- 35 publiée sous le n° 81 400 224.2, 23 cm³ de chlorure de méthylène et 0,5 cm³ de pyridine. On ajoute goutte à goutte 0,7 cm³ de chlorure de benzoyle, agite pendant 1 heure, ajoute 25 cm³ d'acide chlorhydrique 0,25 N, lave à l'eau, sèche, chasse le solvant. On reprend le résidu par 25 cm³ d'acétate d'éthyle,
- 40 élimine par filtration l'insoluble, ajoute 1 cm³ de triéthylamine au filtrat, puis lentement 50 cm³ d'éther éthylique. On glace,

essore, rince à l'éther, sèche et obtient 0,7 g de produit attendu.

5 Stade B : Acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(benzoyloxy) imino/acétyl/amino/3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxy-lique.

On ajoute 3,5 cm³ d'acide formique à 67 % au produit obtenu au stade A et agite 10 minutes à 45° C, élimine l'insoluble et chasse le solvant sous pression réduite à 35° C. On reprend le résidu par de l'eau, essore, sèche, purifie par chromatographie sur silice en éluant avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 3M à 0,4 % de bicarbonate de sodium. On obtient 0,593 g de produit attendu. F = 200° C (décomposition)

Analyse : C₂₁H₁₉O₆N₅S₃ = 533,606

15 Calculé : C % 47,3 H % 3,6 N % 13,1 S % 18,0

Trouvé : 47,3 3,7 13,0 17,7

20 EXEMPLE 40 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/ 3- méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1/(1-oxo éthyl) oxy/éthyle.

On dissout 513 mg d'acide 3-méthoxy méthyl 7-//2-(2-amino-thiazol-4-yl) (2-méthoxyimino acétyl/amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique (isomère syn) décrit dans la demande européenne publiée sous le n° 81 400 224.2 dans 2 cm³ d'une solution méthanolique d'acétate de sodium M. On ajoute 5 cm³ d'éthanol, essore, lave à l'éthanol puis à l'éther et sèche le sel de sodium obtenu. On le reprend à 0° C par 3 cm³ de diméthylformamide, ajoute 0,2 cm³ d'acétate de 1-bromo éthyle agite 20 minutes à température ambiante, ajoute 5 cm³ d'acétate d'éthyle

30 10 cm³ d'eau, décante, extrait de nouveau à l'acétate d'éthyle, lave à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de soude puis à l'eau, sèche, concentre à sec sous pression réduite, reprend à l'éther et sèche. On obtient 173 mg du produit attendu. Spectre de RMN (CDCl₃) ppm

35 6,9 : H₅ du thiazole

5,93 à 6,15 : H₇

5,05 - 5,13 : H₆

4,36 : CH₂O

3,35 : OCH₃

40 2,1 : OA_C

EXEMPLE 41 : Acide 7-//2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-/(1-oxo héxa décyloxy)imino/acétyl/amino/3- méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique.

- 5 On dissout 0,827 g d'acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxy imino) acétyl/amino/ 3-(méthoxy méthyl) 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique décrit dans la demande européenne publiée sous le n° 81 400 224.2 dans 8 cm³ d'eau et 0,7 cm³ de triéthylamine. On ajoute 0,62 cm³ de
- 10 chlorure de palmitoyle, agite pendant 1 heure, élimine l'insoluble, ajoute 30 cm³ de chlorure de méthylène au filtrat et acidifie à pH = 4 par addition d'acide formique à 98 %, élimine de nouveau l'insoluble et chasse le solvant du filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³ d'acétone,
- 15 traite au charbon actif, filtre, rince à l'acétone et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu dans l'éther isopropylique, essore, sèche et recueille 0,376 g du produit attendu.

Spectre de RMN (DMSO) ppm

- 20 7,05 : H₅ du thiazole
 5,14 - 5,21 : H₆
 5,77 : H₇
 4,16 : CH₂O
 3,18 : OCH₃

25 EXEMPLE 42 : Acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-///(cyclododécyloxy) carbonyl/oxy/imino/acétyl/amino/ 3- méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique.

- On dissout 0,827 g d'acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl)
- 30 2-(hydroxy imino) acétyl/amino/8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn) décrit dans la demande européenne publiée sous le n° 81 400 224.2 dans 8 cm³ d'eau et 0,56 cm³ de triéthylamine. On introduit goutte à goutte sous agitation 0,5 cm³ de chloroformiate de cyclododécanoyle et
- 35 agite pendant 15 minutes. On essore, rince à l'eau, dissout le résidu dans un mélange composé de 2 cm³ d'acétone, 2 cm³ de méthanol et 2 gouttes de triéthylamine, filtre, dilue le filtrat par 20 cm³ d'eau et acidifie à pH = 4 avec 0,3 cm³ d'acide formique à 98 %. On essore le précipité, le rince à
- 40 l'eau puis à l'éther et le sèche. On obtient 0,853 g de produit attendu.

Analyse : $C_{27}H_{37}O_8N_5S_2 = 623,752$

Calculé : C% 51,99 H% 5,98 N% 11,23 S% 10,28

Trouvé : 52,1 6,2 11,2 10,1

Le chloroformiate de cyclododécanoyl utilisé au départ
5 de l'exemple 42 a été préparé comme suit :

On mélange 5,4 g de N,N-diméthylaniline dans 62 cm³ d'une
solution benzénique de phosgène (0,13 g/cm³). On ajoute goutte
à goutte sous agitation et atmosphère inerte 6,8 g de cyclo-
dodécanol dissous dans 20 cm³ de benzène et maintient sous
10 agitation pendant 16 heures. On glace, acidifie avec 24 cm³
d'acide chlorhydrique N, décante, lave la phase organique avec
de l'acide chlorhydrique 0,1 N, sèche et évapore le solvant sous
pression réduite. On recueille 9,18 g de produit attendu.

EXEMPLE 43 : 7-//2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/
15 amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo
/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy
phosphinyl)oxy/méthyle/ isomère syn.

Stade A : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl-2-/(1-méthoxy
1-méthyl-éthoxy) imino/acétyl/amino/ 3-méthoxy
20 méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
2-èn 2-carboxylate de //(diméthoxy phosphinyl)
oxy/méthyle/ isomère syn et composé 3-en
correspondant.

On agite pendant 30 minutes 7,28 g d'acide 7-//2-(2-
25 tritylamino thiazol-4-yl-2-/(1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino/
acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/
oct 2-en 2-carboxylique, 2 g de carbonate de potassium dans
35 cm³ de diméthyl formamide. On ajoute 5,32 g de monochlorophos-
phate de triméthyle préparé selon le brevet britannique Nord-
30 deutsche Affineric n° 806 238, agite 3 heures à 20° C, ajoute
de nouveau 0,4 g de carbonate de potassium puis après 10 minutes
d'agitation, 1,4 g du monochlorophosphate de triméthyle. On
agite 1 heure à 20° C, ajoute 2,5 cm³ d'acide acétique puis
verse le mélange réactionnel dans l'eau. On essore, rince à
35 l'eau, reprend par 200 cm³ de chlorure de méthylène, décante
sèche, concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie
le résidu sur silice en éluant à l'acétate d'éthyle.

On concentre à sec les fractions homogènes, reprend le
résidu dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute quelques mg
40 d'acide paratoluène sulfonique et 10 cm³ d'isopropényl méthyl

éther. On agite 1 heure à 20° C, évapore les solvants sous pression réduite à moins de 30° C et obtient 4,9 g de produit attendu.

5 Stade B : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl-2/(1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino/acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct 2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle/ 5α et β sulfoxyde (isomère syn)

On dissout le produit obtenu au stade A dans 45 cm³ de
10 chlorure de méthylène, refroidit à + 5° C et ajoute en 15 minutes environ une solution de 2 g d'acide métachloro perbenzoïque dans 25 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 45 minutes à 5° C, ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et élimine le chlorure de méthylène par distillation sous pression réduite à moins de
15 30° C. On ajoute 25 cm³ d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium contenant du bicarbonate de sodium, puis avec la solution aqueuse d'hydroxyde de sodium jusqu'à neutralité. On sèche, concentre à sec sous pression réduite et recueille 5,42 g de produit attendu.

20 Stade C : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl-2/(1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino/acétyl/amino/3-méthoxy méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct 2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle/ isomère syn.

25 On dissout le produit obtenu au stade B dans 27 cm³ de diméthyl formamide et refroidit à -20° C/-25° C et ajoute goutte à goutte 2,7 cm³ de trichlorure de phosphore et laisse sous agitation 10 minutes. On verse dans une solution de bicarbonate de sodium glacée, essore le précipité, le dissout
30 dans l'acétate d'éthyle, décante et sèche la phase organique. On concentre à sec sous pression réduite à moins de 40° C, reprend le résidu dans 100 cm³ d'éther de pétrole (Eb. 60° - 80°C) essore et sèche 4,10 g du produit attendu.

35 Stade D : 7-//2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle/isomère syn.

On agite pendant 10 minutes à 50°/55° C, 3,8 g du produit obtenu au stade C dans 19 cm³ d'acide formique à 67 %, concentre
40 à sec sous pression réduite à moins de 40° C, effectue un entraînement à l'eau, et reprend le résidu avec 30 cm³ d'acétate

d'éthyle et 20 cm³ d'eau. On décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche et chasse le solvant. On reprend le résidu dans 20 cm³ d'éther, essore, et sèche 0,91 g de produit attendu. On le triture dans l'acétate d'éthyle, l'essore, le sèche, l'empâte dans le méthanol, essore, rince à l'acétate d'éthyle puis à l'éther, le sèche et obtient 0,35 g de produit purifié.

Spectre de RMN (DMSO) ppm (Δ_3 non observé)

10 6,67 = H₅ du thiazole

5,5 = H₇ et COOCH₂O

5,16 à 5,23 = H₆

4,2 = CH₂-OMe

3,23 = CH₂-OMe

15 3,6 - 3,8 = -P $\begin{cases} \text{OMe} \\ \text{OMe} \end{cases}$

EXEMPLE 44 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-èn 2-carboxylate de 2-/1,3-bis (acétyloxy)/propyle isomère syn.

20 Stade A : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/1,3 bis (acétyloxy)/ propyle (isomère syn et composé 3-èn correspondant

25 On dissout 3,63 g d'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/1-méthoxy 1-méthyl éthoxy/ imino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct 2-èn 2-carboxylique 1,55 g de 1,3 diacétate du glycérol, 30 mg de 4-diméthyl amino pyridine dans 36 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 30 + 5°/+10° C et ajoute 1,2 g de dicyclohexyl carbodiimide. On ramène à température ambiante et maintient 30 minutes sous agitation, on filtre, lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 4,5 g de produit cherché.

35 Stade B : 7-// 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/1-méthoxy 1-méthyl éthoxy/ imino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct 2-en 2-carboxylate de 2-/1,3- bis (acétyloxy)/ propyle 5 α et β oxyde.

On utilise les 4,5 g du produit obtenu au stade A et opère comme au stade B de l'exemple 43.

On récupère 4,3 g de produit attendu.

5 Stade C : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct 2-en 2-carboxylate de 2(1,3-bis (acétyloxy) propyle (isomère syn)

10 A partir des 4,3 g de produit obtenu au stade précédent, on effectue la réduction au sulfoxyde comme indiqué au stade C de l'exemple 43. On obtient 4,4 g de produit attendu.

15 Stade D : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/1,3-bis (acétyloxy)/propyle isomère syn.

On opère comme au stade D de l'exemple 43 en remplaçant l'acétate d'éthyle par du chlorure de méthylène.

On obtient 2,65 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant à l'acétate d'éthyle.

20 Après élimination des solvants sous pression réduite, on reprend le résidu à l'éther isopropylique, essore et sèche. On obtient 0,97 g de produit cherché.

Spectre de RMN (DMSO) ppm

6,69 = H₅ du thiazole

25 5,83 = H₇

5,2 - 5,25 = H₆

4,22 = les CH₂ de l'ester et CH₂OCH₃

3,21 = OCH₃

2,02 = les OAc

30 EXEMPLE 45 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-(méthoxy) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de/(1-méthyl 1-méthyl carbonyloxy)/éthyle.

On opère comme à l'exemple 43 aux stades A, B, et C en partant de 5,82 g d'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino acétyl/amino/ 3-(méthoxy) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique et de 12 g d'acétate de (1-chloro 1-méthyl) éthyle. On récupère 3 g d'ester (mélange Δ₂ et Δ₃), puis après transformation en 40 sulfoxyde et réduction par le trichlorure de phosphore, on

obtient 1,64 g d'ester Δ_2 .

- On agite pendant 20 heures 1,60 g de cet ester dans 48 cm³ de méthanol et 3 cm³ d'acide chlorhydrique N. On concentre sous pression réduite à moins de 30° C puis verse dans un mélange
5 glacé eau-chlorure de méthylène (1-1). On neutralise avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de soude, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de soude puis à l'eau, sèche et concentre à sec. On obtient 1,1 g de produit brut que l'on
10 purifie à l'aide d'oxyde de diisopropyle et recueille 0,46 g de produit attendu.

Spectre de RMN (CDCl₃) ppm

7,02 = H₅ du thiazole

5,02 - 5,07 = H₆

15 5,89 = H₇

4,28 = CH₂-OCH₃

3,32 = CH₂-OCH₃

2,07 = -COOCH₃

1,87 - 1,93 = -C(CH₃)₂-

- 20 L'acétate de (1-chloro 1-méthyl) éthyle utilisé à l'exemple 45 a été préparé comme suit.

Sous atmosphère inerte, à 0° C, on introduit goutte à goutte 76,8 cm³ d'acétone dans 74,6 cm³ de chlorure d'acétyle.

- On ajoute quelques mg de chlorure de zinc, agite 2 heures
25 à 0° C et ajoute 1 cm³ de trithylamine. On distille 2 fois successivement et recueille 46 g de produit attendu Eb₁₅ = 32° C.

EXEMPLE 46 : 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxy imino acétyl/
amino/ 3-/(méthylthio) méthyl/8-oxo 5-thia 1-aza
bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/2-
30 (éthoxy) éthoxy/ éthyle (isomère syn).

Stade A : 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl-1-
méthoxy) éthoxyimino acétyl/amino/3-/(méthyl
thio) méthyl/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/
oct-2-en 2-carboxylate de /2-/2-(éthoxy) éthoxy,
35 éthyle/ isomère syn.

- On opère comme indiqué au stade A de l'exemple 1 en partant de 5 g d'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxyimino acétyl/amino/ 3-/(méthyl thio) méthyl/ 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique,
40 0,49 g de carbonate d potassium et 15 cm³ de diméthyl formamide

et 7,04 g d'iodure de 2-/2(éthoxy)éthoxy/ éthyle.

Stade B : 7-/2(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxy imino
acétyl/amino/ 3-/(méthyl thio) méthyl/ 8-oxo
5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carbo-
xylate de 2-/2-(éthoxy) éthoxy/ éthyle
isomère syn.

5

On opère comme indiqué au stade B de l'exemple 2. Après 1 heure 45 minutes d'agitation à température ambiante on isole après purification 328 mg de produit attendu.

F = 110° C Rf. = 0,29 (chlorure de méthylène-méthanol 9/1).

10 Préparation des produits de départ :

I - Phényl acétate d'iodométhyle utilisé à l'exemple 1

On chauffe 15 minutes au reflux sous atmosphère inerte 5,6 g de phénylacétate de chlorométhyle et 4,5 g d'iodure de sodium dans 20 cm³ d'acétone, puis refroidit à température ambiante la suspension que l'on utilise aussitôt.

15

II - Carbonate de 1-iodoéthyle et d'allyle utilisé à l'exemple 2

On opère comme ci-dessus au départ de 2,1 g de carbonate de 1-chloro éthyle et d'allyle et de 1,92 g d'iodure de sodium en chauffant 30 minutes.

20

III - Carbonate de 2-méthoxy éthyle et de 1-iodo éthyle utilisé aux exemples 3 et 11.

1°) Carbonate de 2-méthoxy éthyle et de 1-chloro éthyle.

On mélange 7,15 g de chloroformiate de 1-chloro éthyle préparé comme indiqué dans la demande européenne publiée sous le N° 81 400 224.2, et 3,95 cm³ de 2-méthoxy éthanol et ajoute en 15 minutes 4,05 cm³ de pyridine. Après 1 heure à température ambiante, on verse dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N et extrait à l'éther. On chasse le solvant sous pression réduite et recueille le produit attendu.

30

2°) Carbonate de 2-méthoxy éthyle et de 1-iodo éthyle.

On chauffe au reflux pendant 15 minutes, 3,86 g du carbonate obtenu au stade 1 et 5,08 g d'iodure de sodium dans 39 cm³ d'acétone. On chasse le solvant sous pression réduite, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther et concentre à sec. On obtient 4,73 g de produit attendu.

35

IV - Méthoxy acétate de 1-iodoéthyle utilisé à l'exemple 4

1°) Méthoxyacétate de 1-chloro éthyle

A 54,3 g de chlorure de méthoxyacétyle préparé selon

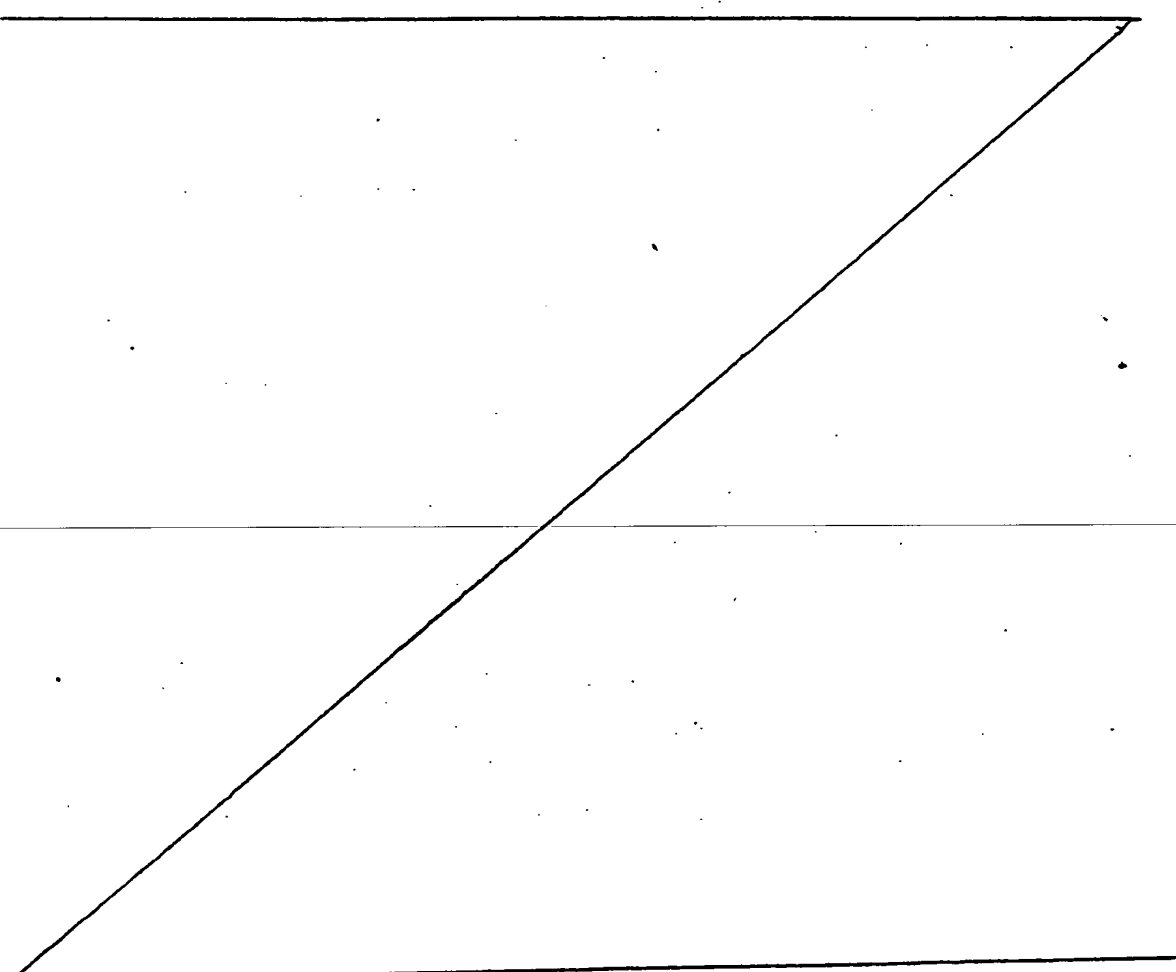
J. Org. Chem. 26 (1961) p 195 on ajoute lentement sous agitation 3 cm³ d'acétaldehyde puis environ 100 mg de chlorure de zinc. On refroidit à 10° C puis ajoute en 15 minutes 25 cm³ d'acétaldehyde puis laisse 1 heure sous agitation à 15°C/20°C

- 5 On distille le produit obtenu et recueille la fraction dont le point d'ébullition est 68° C sous 15 mm/Hg.

2°) Méthoxy acétate de 1-iodoéthyle.

- On porte 15 minutes au reflux 12,2 g de produit obtenu comme au stade 1 et 12 g d'iodure de sodium dans 100 cm³ d'acétone. On refroidit à 20° C, essore l'insoluble, rince à l'acétone et à l'éther, verse le filtrat dans l'eau et extrait à l'éther éthylique. On sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On recueille 10,8 g de produit attendu.

V - Carbonate de 1-iodoéthyle et de 2-méthylthiényl

- 15 (R,S) utilisé à l'exemple 5 :
- 

On opère comme à la préparation I à partir de 3,3 g du carbonate de 1-chloroéthyl et de 2-méthyl thiényle et de 2,25 g d'iodure de sodium.

5 VI - Thiolcarbonate de 1-iodoéthyle et de méthyle (RS) utilisé à l'exemple 6

On opère comme à la préparation I à partir de 6,9 g du dérivé chloré et de 6,75 g d'iodure de sodium.

VII - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (2-triméthyl silyl) éthyle (RS) utilisé à l'exemple 7

10 On opère comme à la préparation I à partir de 3,59 g du dérivé chloré et de 2,4 g d'iodure de sodium.

VIII - Cyclopropyl carboxylate de 1-bromoéthyle utilisé à l'exemple 9

1°) Bromure de l'acide cyclopropane carboxylique :

15 A 0° C sous atmosphère inerte, on introduit goutte à goutte 48,6 cm³ d'acide cyclopropane carboxylique dans 19 cm³ de bromure de phosphore. On agite 5 minutes puis laisse revenir à température ambiante et agite 6 heures. On décante et distille la phase supérieure sous pression réduite à 70° C \pm 5° C. On
20 recueille 70 g de produit attendu, Eb₂₀ = 41°.

2°) Cyclopropyl carboxylate de 1-bromoéthyle :

On refroidit à 0° C 32 cm³ du produit obtenu au stade 1, ajoute quelques mg de chlorure de zinc et goutte à goutte, sous pression réduite 19 cm³ d'acétaldéhyde. On agite 30 minutes
25 à température ambiante et distille sous pression réduite à 130° C \pm 5° C. On recueille la fraction distillant à 71°-73° C sous 20 mm de mercure.

IX - Carbonate de 1-iodo éthyle et de méthyle utilisé à l'exemple 10

30 On le prépare selon un mode opératoire décrit dans la demande européenne publiée sous le n° 81 400 224.2.

X - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (2-cyano) éthyle RS utilisé à l'exemple 12

1°) Carbonate de 1-chloro éthyle et de (2-cyano) éthyle RS :

35 Dans 300 cm³ de benzène on introduit 14,34 cm³ de 3-hydroxy propionitrile puis 30 cm³ de tétra hydrofuranne. On ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 23,25 cm³ de chloroformiate de chloroéthyle dans 50 cm³ de benzène puis en 30 minutes, 30 cm³ de triéthylamine en solution dans 30 cm³
40 de benzène. On maintient l'agitation 1 heure à température ambiante puis verse le mélange réactionnel dans la glace. On

extrait à l'éther, lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 31 g de dérivé chloré.

2°) Carbonate de 1-iodoéthyle et de (2-cyano éthyle) RS :

5 On opère comme à la préparation II à partir de 8 g du dérivé obtenu au stade 1.

XI - Carbonate de 1-iodoéthyle et de 2-(méthoxyéthoxy) éthyle utilisé à l'exemple 13.

Dans 18 g d'alcool 2-(2-méthoxy éthoxy) éthylique et
10 50 cm³ de tétrahydro furanne, on introduit en 15 minutes 11 cm³ de chloroformiate de 1-chloroéthyle. On refroidit le mélange ajoute en 15 minutes 14 cm³ de triéthylamine, puis laisse 1 heure à température ambiante. On essore, chasse le solvant du filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu
15 sur silice en éluant au chlorure de méthylène et obtient 14,4 g du dérivé chloré.

On mélange 1,6 g du produit précédent, 16 cm³ d'acétone et 1,7 g d'iodure de sodium, chauffe au reflux 30 minutes, chasse le solvant sous pression réduite à 35° C, reprend le
20 résidu à l'éther éthylique, essore et chasse le solvant du filtrat sous pression réduite.

XII - Carbonate de 2-trifluoroéthyle et de 1-iodo éthyle utilisé à l'exemple 14

On opère comme à la préparation XI en utilisant 15 g de
25 trifluoroéthanol. On prépare le dérivé iodé à partir de 1,4 g du dérivé chloré.

XIII - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (1,3-benzodioxol-6yl) méthyle utilisé à l'exemple 15

On opère comme à la préparation XI en utilisant 23 g d'alcool
30 pipéronylique. Le dérivé chloré obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant cyclohexane chlorure de méthylène 6/4). On utilise 9,05 g du dérivé chloré purifié pour préparer le dérivé iodé.

XIV - phényl carboxylate de 1-bromo éthyle utilisé à l'exemple 16

35 On opère comme au stade 2 de la préparation VIII à partir de 60 cm³ de bromure de benzoyle et 28 cm³ d'acétaldéhyde. On recueille la fraction distillant à 82°/85° C sous 0,1 mm. de mercure.

40 XV - 1-iodo 1/(2-hydroxy éthyl) thio carbonyloxy/éthyle RS utilisé à l'exemple 17.

1°) 1-chloro 1/(2-hydroxy éthyl)thio carbonyloxy/éthyle

On opère comme à la préparation XI au départ de 17,25 cm³ de chloroformiate de 1-chloroéthyle et 10,5 cm³ de 2-mercapto éthanol. On purifie le dérivé chloré par chromatographie sur
5 silice en éluant au chlorure de méthylène puis à l'éther éthylque. On obtient 17,19 g de produit attendu.

2°) 1-iodo 1-/(2-hydroxy éthyl) thio carbonyloxy/éthyle RS

On opère comme à la préparation II à partir de 4,6 g du produit obtenu au stade 1°) et 3,75 g d'iodure de sodium.

10 XVI - Carbonate de 1-iodo éthyle et de N propyle utilisé à l'exemple 18

On opère comme à la préparation XI en utilisant 11 cm³ de N-propanol.

15 XVII - Carbonate de 1-iodo éthyle et d'(éthoxy carbonyl) méthyle utilisé à l'exemple 19

On opère comme à la préparation XI en utilisant 15 cm³ de glycolate d'éthyle. Le produit brut est chromatographié sur silice (éluant chlorure de méthylène-cyclohexane 1/1).

20 XVIII - Carbonate de 1-iodo éthyle et de 2/(2-chloro éthyl) oxy/éthyle utilisé à l'exemple 20

On opère comme à la préparation XI en utilisant 19 g de 2(2-chloro éthoxy) éthanol.

XIX - Chloroacétate de 1-bromo éthyle RS utilisé à l'exemple 21

1°) Bromure de l'acide chloroacétique.

25 On refroidit à 0° C 94,5 g d'acide chloroacétique dans 300 cm³ de toluène et ajoute en 15 minutes 31 cm³ de bromure de phosphore. On agite 16 heures à 20° C puis 40 heures à 50° C \pm 5° C. Après refroidissement on décante et distille la phase supérieure. On recueille 30,2 g de produit attendu.

30 Eb₁₈ = 27° - 30° C.

2°) Chloroacétate de 1-bromoéthyle RS

On opère comme au stade 2 de la préparation VIII à partir de 25,2 g du bromure obtenu au stade 1.

XX - Acétate d' 1-bromobutyle utilisé à l'exemple 22

35 On opère comme à la préparation VIII 2°) à partir de 12,2 cm³ de bromure d'acétyle et 15 cm³ de butyraldéhyde. Avant la distillation, on ajoute avec précaution 0,3 cm³ de triéthylamine. On distille sous pression réduite et obtient 23,5 g de produit attendu. Eb₁₃ = 65° C.

40 XXI - Carbonate de 1-iodo éthyle et de 6-O/1,2,3,4 bis O(1-méthyl éthylidène) α D-galacto pyranosyle/ utilisé à l'exemple 23.

On prépare le dérivé chloré en opérant comme à la préparation XI en utilisant 31 g de diacétamide de D-galactose.

Le résidu obtenu après concentration est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane-chlorure de méthylène 1/1. On obtient 22,75 g de produit purifié, dont 12,8 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

XXII - 1-iodo 1/(2-hydroxy éthoxy) carbonyloxy/éthyle (R,S) utilisé à l'exemple 24

On prépare le dérivé chloré en opérant comme à la préparation XI en utilisant 28 cm³ d'éthylène glycol. Le produit brut obtenu est chromatographié sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène à 5 % d'éther éthylique. On recueille 9,46 g de produit purifié dont 6,8 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

15 XXIII - Carbonate de 1-iodo éthyle et de 2-acétamido éthyle utilisé à l'exemple 25

On prépare le dérivé chloré en opérant comme à la préparation XI en utilisant 25 g de 2-acétamido éthanol, 22 cm³ de chloroformiate de 1-chloroéthyle et 28 cm³ de triéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène à 20 % d'éther éthylique. On obtient 17,4 g de produit purifié dont 2,9 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène et la solution obtenue est utilisée telle que pour la réaction.

25 XXIV - Carbonate de 1-iodo éthyle et de 2-éthoxy éthyle utilisé à l'exemple 26

On prépare le dérivé chloré en opérant comme à la préparation XI en utilisant 15 cm³ d'éthylène glycol monoéthyl éther. Le produit brut est chromatographié sur silice en éluant au chlorure de méthylène. On obtient 14,15 g de produit purifié dont 6,9 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

30 XXV - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (2-méthyl thio) éthyle (R,S) utilisé à l'exemple 27

On prépare le dérivé chloré selon le mode opératoire de la préparation X en supprimant le tétrahydrofurane et en utilisant 12,9 g de méthyl thio éthanol et 15,5 cm³ de chloroformiate de 1-chloroéthyle. On distille le produit brut obtenu, et obtient 22,5 g de dérivé chloré, Eb_{0,1} = 70°/72° C. On prépare le dérivé iodé comme à la préparation II à partir de 17,88 g de dérivé chloré.

XXVI - 2-/(1-iodo éthoxy) carbonyl/thio/acétate d'éthyle
utilisé à l'exemple 28.

On prépare le dérivé chloré comme à la préparation XI en utilisant 15,5 g de chloroformiate de 1-chloroéthyle et 12 g de thioglycolate d'éthyle. Le produit brut est chromatographié sur silice en éluant au chlorure de méthylène à 10 % d'éther éthylique. On obtient 22,58 g de produit purifié dont 11,3 g sont mélangés avec 7,5 g d'iodure de sodium dans 60 cm³ d'acétone. On chauffe 1 heure au reflux, chasse le solvant sous pression réduite et obtient le dérivé iodé attendu.

XXVII - 2-méthyl propionate de 1-bromoéthyle (RS) utilisé à l'exemple 29

1°) Bromure de 2-méthyl propionyle

On opère comme à la préparation VIII stade 1 à partir de 88,1 g d'acide 2-méthyl propionique et 108,3 g de bromure de phosphore. On obtient 99,8 g de produit attendu, Eb : 760 = 115°/116° C.

2°) 2-méthyl propionate de 1-bromoéthyle (RS)

On opère comme à la préparation VIII stade 2 à partir de 40 g du bromure obtenu ci-dessus et 11,67 g d'acétaldéhyde. On obtient 49,6 g de produit attendu, Eb₁₃ = 49°-51° C.

XXVIII - Carbonate de 1-iodo éthyle et de 2-(phényl méthyl) 4-furanyl méthyle utilisé à l'exemple 30

On opère comme à la préparation XI en utilisant 23 g de benzylfurol. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane chlorure de méthylène 7/3) on obtient 24,5 g de produit purifié dont 10,3 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

XXIX - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (2-thiocyanato) éthyle (RS) utilisé à l'exemple 31

On opère comme à la préparation X à partir de 7,2 g de thiocyanato éthanol et de 7,75 cm³ de chloroformiate de 1-chloroéthyle. On obtient 12 g du dérivé chloré dont 9,4 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

XXX - Carbonate de 1-iodoéthyle et de (1-méthyl) éthyl (RS) utilisé à l'exemple 32

On opère comme à la préparation X à partir de 8,41 g d'isopropanol et 15,5 g de chloroformiate de 1-chloroéthyle. On obtient 21 g de dérivé chloré dont 14,995 sont utilisés pour préparer le dérivé iodé.

XXXI - (1-iodo éthoxy) carbonyloxy cyclopentane (R,S) utilisé à l'exemple 33

On mélange 10,3 g de (1-chloroéthoxy) carbonyloxy méthyl cyclopentane et 7,5 g d'iodure de sodium dans 60 cm³ d'acétone et chauffe 45 minutes au reflux. On chasse le solvant sous pression réduite et obtient une suspension.

5 XXXII - 1-/(1-iodo éthoxy) carbonyloxy/n-butane utilisé à l'exemple 34

On opère comme à la préparation XII en utilisant 9,15 cm³ de n-butanol. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène à 5 % d'éther), on recueille 15,2 g
10 de dérivé chloré dont 9 g sont utilisés pour préparer le dérivé iodé comme à la préparation XXXI.

XXXIII - (N-méthyl N-méthoxy) carbamoyloxy 1-iodoéthyle utilisé à l'exemple 35

1°) (N-méthyl N-méthoxy) carbamoyloxy 1-chloroéthyle.

15 On refroidit à 0° C, 60 g de chloroformiate de 1-chloro-éthyle et 120 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute en 30 mn 51,18 g de O,N-diméthyl hydroxylamine. On agite 1 heure à température ambiante, filtre, concentre à sec le filtrat, reprend le résidu à l'éther éthylique, filtre de nouveau, et concentre
20 à sec. On distille sous pression réduite le produit brut et obtient 58 g de dérivé chloré Eb₁ = 68° - 69° C.

2°) (N-méthyl N-méthoxy) carbamoyloxy 1-iodoéthyle

On mélange 21,24 g d'iodure de sodium dans 106 cm³ d'acétone et ajoute 23,73 g du dérivé chloré obtenu au stade 1. On
25 agite 1 heure à température ambiante et élimine l'insoluble par filtration.

XXXIV - Carbonate de (2-méthyl sulfonyl) éthyle et de 1-iodo éthyle utilisé à l'exemple 26

On opère comme à la préparation II à partir de 20,76 g
30 du dérivé chloré et 13,5 g d'iodure de sodium. Le carbonate de 1-chloro éthyle et de (2-méthyl sulfonyl) éthyle (RS) a été préparé en soumettant à une oxydation à l'aide d'acide métachloro perbenzoïque dans le chlorure de méthylène, le carbonate de 1-chloroéthyle et de (2-méthylthio) éthyle (RS) obtenu à la
35 préparation XXV. A partir de 35 g de produit de départ et de 75 g d'acide métachloro perbenzoïque dans 750 cm³ de chlorure de méthylène. On obtient après une heure d'agitation 39 g de produit brut attendu, puis 33,8 g de produit pur, F = 45-50° C.

XXXV - 3-bromophtalimide utilisé à l'exemple 37

40 On opère comme indiqué dans Organic Synthesis coll.V p.145.

Activité antibiotique in vivo per os chez la souris.

On utilise des souris mâles (CDI Charles River)
d'un poids moyen de 21 à 22 g.

- L'infection a été réalisée par voie intra péritonéale avec
- 5 0,5 ml d'une culture de 22 heures d'une souche de Staphylococcus aureus n° 54 146 (Antibiotic Medium 3 à PH 7,0) diluée au 1/6 en eau physiologique.

Les produits ont été administrés à diverses doses sous 0,5 ml d'eau distillée, per os, par incubation, à des lots

10 de 10 animaux, 1 h, 5 h, et 24 h après l'injection infectante.

On obtient les résultats suivants exprimés en DP 50
(dose assurant la protection de 50 % des souris) en mg/kg

	Produit de l'exemple 10 : 11,05		
	"	"	" 11 : 8,7
15	"	"	" 14 : 11,65
	"	"	" 16 : 12
	"	"	" 17 : 13
	"	"	" 18 : 7,5
	"	"	" 19 : 14,35
20	"	"	" 20 : 15,1
	"	"	" 22 : 13
	"	"	" 26 : 10,6
	"	"	" 27 : 15,1
	"	"	" 29 : 10,6
25	"	"	" 32 : 9,48
	"	"	" 35 : 17,3

REVENDECATIONS

1°) Les produits répondant à la formule générale

I du brevet principal dont les noms suivent :

- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 5 2-en 2-carboxylate de phényl acétoxyméthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 2-en 2-carboxylate de 1-//-(2-propényl) oxy/carbonyloxy/
éthyle (isomère syn),
- 10 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-(méthylthio)méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 2-en 2-carboxylate de 1// 2-(méthoxy éthoxy) carbonyl /oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 15 2-en 2-carboxylate de 1// (2-méthoxy 1-oxo) éthyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 20 2-en 2-carboxylate de 1/(2-thiényl méthoxy) carbonyl oxy/ éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 25 2-en 2-carboxylate de 1/(méthylthio) carbonyloxy / éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 2-en 2-carboxylate de 1/ 2-(triméthylsilyl) éthyloxy carbonyl
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 30 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
- 2-en 2-carboxylate de N-méthylphthalimide (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 35 2-en 2-carboxylate de 1-(cyclopropyl carbonyloxy) éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct

- 2-en 2-carboxylate de 2-(éthoxy) éthoxy/ éthyle
(isomère syn),
- 5 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1/(méthoxy carbonyl) oxy/ éthyle (isomère
syn),
- 10 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1/(2-méthoxy éthoxy) carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 15 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//2-(2-méthoxy) éthoxy / éthoxy/carbonyl /
oxy/éthyle (isomère syn)
- 20 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(2 trifluoroéthoxy) carbonyl/ oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 25 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(1,3-benzodioxol-6yl)méthoxy/carbonyl/
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 30 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-// 2-hydroxy éthylthio/ carbonyl/ oxy/
éthyle (isomère syn),
- 35 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/(propoxy) carbonyl/ oxy/éthyle (isomère
syn),
- 40 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//((éthoxycarbonyl) méthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),

- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(2-chloroéthyl) oxy/éthyl oxy/ carbonyl/
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 5- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(chlorométhyl carbonyloxy) éthyle (isomère
syn),
- le 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
10 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(méthylcarbonyloxy) butyle (isomère syn),
- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//6-0/1,2,3,4-bis-0-(1-méthyl éthylidène)
- 15 α -D-galacto pyranosyl/carbonyl/oxy/éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2(hydroxy) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 20 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(acétylamino) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(éthoxy) éthoxy/carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
- 30 2-carboxylate de 1-//(2-méthylthio)éthoxy carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(éthoxy carbonyl) méthylthio/carbonyl/
oxy/éthyle (isomère syn),
- 35 - le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(1-méthyl) éthyl carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 40 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/

- 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(phényl méthyl) 4-furanylméthoxy/
carbonyl/oxy/ éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
5 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(2-thiocyanato) éthyloxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
10 2-carboxylate de 1-///(1-méthyl) éthyloxy/carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(cyclopentyl) méthoxy carbonyl/oxy/éthyle
15 (isomère syn),
- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(butyloxy) carbonyl/oxy/éthyle (isomère
syn),
- 20- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(N-méthoxy) méthyl amino / carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(2-méthylsulfonyl) éthyloxy carbonyl/ox /
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
30 2-carboxylate de 1,3-dihydro 3-oxo isobenzofuran-1-yl (isomère
syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(formyloxy) éthoxy/carbonyl/oxy/
35 éthyle (isomère syn),
- l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(benzoyloxy)imino/
acétyl/amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza-
bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/
40 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/(1-oxo éthyl)oxy/éthyle (isomère syn),

- 1'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(1-oxo hénadécyloxy) imino/acétyl/amino/3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 1'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-///(cyclo dodécyloxy) carbonyl/oxy/imino/acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/1,3-bis (acétyloxy)/propyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de (1-méthyl 1-méthylcarbonyloxy) éthyle (isomère syn).

2°) Les produits répondant à la formule générale I du brevet principal dont les noms suivent :

- 20 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/ 3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de phényl acétoxyméthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1-//-(2-propényl) oxy/carbonyloxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-(méthylthio)méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1// 2-(méthoxy éthoxy) carbonyl /oxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1/(2-méthoxy 1-oxo) éthyl/oxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/ 3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1/(2-thiényl méthoxy) carbonyl oxy/ éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/ 3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia-1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 1/(méthylthio) carbonyloxy/éthyl (isomère syn),

- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
2-en 2-carboxylate de 1- 2-(triméthylsilyl) éthyloxy carbonyl
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 5 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
2-en 2-carboxylate de N-méthylphtalimide (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-
- 10 2-en 2-carboxylate de 1-(cyclopropyl carbonyloxy) éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-(méthylthio) méthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct
2-en 2-carboxylate de 2-2-(éthyloxy) éthyloxy/ éthyle
- 15 (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl -8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/(2-méthoxy éthoxy) carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 20 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-2-cyano éthyloxy carbonyl/oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
- 25 2-carboxylate de 1-///2-(2-méthoxy) éthoxy/ carbonyl/ oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
- 30 2-carboxylate de 1-/(2-trifluoroéthoxy) carbonyl/ oxy/ éthyle
(isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(1,3-benzodioxol-6yl)méthoxy/carbonyl/
- 35 oxy/ éthyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl /amino/
3-méthoxyméthyl-8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(phényl carbonyloxy) éthyle (isomère syn),

- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl / amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-// (2-hydroxy éthylthio) carbonyl/ oxy/
éthyle (isomère syn),
- 5 - 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(éthoxycarbonyl) méthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
10 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(2-chloroéthyl) oxy/ éthoxy/ carbonyl/
oxy/ éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
15 2-carboxylate de 1-(chlorométhyl carbonyloxy) éthyle (isomère
syn),
- 1e 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-(méthylcarbonyloxy) butyle (isomère syn),
- 20 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//6-O/1,2,3,4-bis-O-(1-méthyl éthylidène)
α-D-galacto pyranosyl/carbonyl/oxy/éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(hydroxy .) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en
30 2-carboxylate de 1-///2-(acétylamino) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///2-(éthoxy) éthoxy/carbonyl/oxy/éthyle
35 (isomère syn),
- 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amin /
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(2-méthylthio)éthyl oxy carbonyl/oxy/éthyle
(isomère syn),

- le 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(éthoxy carbonyl) méthylthio/carbonyl/
oxy/éthyle (isomère syn),
- 5 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/// 2-(phényl méthyl) 4-furanylméthoxy/
carbonyl/oxy/ éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
10 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-///(2-thiocyanato) éthyloxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
15 2-carboxylate de 1-//(cyclopentyl)méthoxy carbonyl/oxy/éthyle
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(N-méthoxy)méthylamino/ carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- 20 - le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-//(2-méthylsulfonyl) éthyloxy carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- le 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
25 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1,3-dihydro 3-oxo isobenzofuran-1-yl (isomère
syn),
- le 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
30 2-carboxylate de 1-/// 2-(formyloxy) éthoxy/carbonyl/oxy/
éthyle (isomère syn),
- l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(benzoyloxy)imino/
acétyl/amino/ 3-(méthylthio) méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza-
bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 35- le 7-// 2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/
3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en
2-carboxylate de 1-/(1-oxo éthyl)oxy/éthyle (isomère syn),

- 1'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(1-oxo hénadécyloxy) imino/acétyl/amino/3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 1'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-///(cyclo dodécyloxy) carbonyl/oxy/imino/acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylique (isomère syn),
- 5 - 1e 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ 3-méthoxy méthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de //(diméthoxy) phosphinyl oxy/méthyle
- 10 (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amin / 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de 2-/1,3-bis (acétyloxy)/propyle (isomère syn),
- 1e 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/
- 15 3-méthoxyméthyl 8-oxo 5-thia 1-aza bicyclo/4,2,0/ oct-2-en 2-carboxylate de (1-méthyl 1-méthylcarbonyloxy) éthyle (isomère syn).

3°) A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 et 2.

- 20 4°) Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif l'un au moins des médicaments selon la revendication 3.